

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 263 059

A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 87730111.9

(51) Int. Cl.⁴: C 07 C 103/50

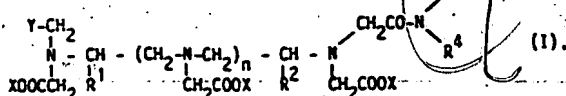
C 07 D 265/32, A 61 K 49/00

(22) Anmeldetag: 23.09.87

(30) Priorität: 26.09.86 DE 3633245
26.09.86 DE 3633246(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.04.88 Patentblatt 88/14(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65 (DE)(72) Erfinder: Gries, Heinz, Dr.
Helmstedter Strasse 19
D-1000 Berlin 31 (DE)Radüchel, Bernd, Dr.
Gollanczstrasse 132
D-1000 Berlin 28 (DE)Weinmann, Hanns-Joachim, Dr.
Ahornstrasse 31
D-1000 Berlin 41 (DE)Mützel, Wolfgang, Dr.
Weddigenweg 74
D-1000 Berlin 45 (DE)Speck, Ulrich, Prof. Dr.
Benediktiner Strasse 50
D-1000 Berlin 28 (DE)

(54) Amid-Komplexe.

(57) Verbindungen der allgemeinen Formel I



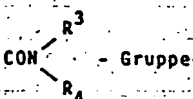
worin

n die Ziffern 0, 1 oder 2.

R¹ und R² Wasserstoffatome, niedere Alkylgruppen, Phenylgruppen, Benzylgruppen oder, wenn n für die Ziffer 0 steht, auch gemeinsam eine Trimethylen- oder eine Tetramethylengruppe.R³ ein gesättigter, ungesättigter, gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen, oder, wenn R⁴ ein Wasserstoffatom ist, eine Cycloalkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Di-C₁-C₆-alkylamino- oder durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkoxygruppen substituierte Aryl- oder Aalkylgruppe.R⁴ ein Wasserstoffatom, ein gesättigter, ungesättigter, gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen; oderR³ und R⁴ gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₃-Hydroxyalkyl-, einen gegebenenfalls hydroxylierten oder C₁-C₆-alkoxylierten C₂-C₆-Acyl-, Hydroxy-, Carbamoyl-, Carbamoyl-substituierten C₁-C₆-Alkyl-, am Carbamoyl-Stickstoff durch einen oder zwei C₁-C₆-Alkylrest(e) - die auch einen gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Ring bilden können - substituierten Carbamoyl-, oder einen C₁-C₆-Acylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminorest substituierten 5- oder 6-Ring, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthält.

X ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent.

Y eine COOX- oder



bedeuten, sowie deren Salze mit organischen und oder anorganischen Basen, sind wertvolle Komplexbildner, Komplex und Komplexsalze.

EP 0 263 059 A2

Beschreibung

AMID-KOMPLEXE

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d.h. neue Komplexbildner, Komplexe und Komplexsalze, diese Verbindungen enthaltende Mittel, ihre Verwendung in der Diagnostik, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel, sowie ein hierzu geeignetes Ausgangsmaterial.

Metallkomplexe sind schon zu Beginn der 50er Jahre als Kontrastmittel für die Radiologie in Betracht gezogen worden. Die damals eingesetzten Verbindungen waren aber derart toxisch, dass eine Verwendung beim Menschen nicht in Frage kam. Es war daher sehr überraschend, dass sich bestimmte Komplexsalze als ausreichend verträglich erwiesen haben, sodass eine routinemässige Anwendung am Menschen für diagnostische Zwecke in Erwägung gezogen werden konnte.

In den Patentanmeldungen EP 71564, EP 130934, DE-OS 3401052, PCT WO 86/02841 und PCT WO 86/02005 sind neuerdings Komplexe und Komplexsalze als Diagnostika, vorwiegend als NMR-Diagnostika, vorgestellt worden.

Alle bisher bekannten Komplexe und deren Salze bereiten bei ihrer klinischen Anwendung Probleme im Hinblick auf die Verträglichkeit und/oder Selektivität der Bindung und/oder Stabilität. Ausserdem weisen die in den beiden zuletzt genannten Patentanmeldungen vorgestellten Komplexe eine zu hohe Lipophilie auf. Diese Probleme sind umso ausgeprägter, je höher die aus den Komplexbildnern abgeleiteten Produkte dosiert werden müssen. Die an und für sich nützliche Anwendung schwerer Elemente als Bestandteile von parenteral zu verabreichenden Röntgenkontrastmitteln scheiterte bisher an der ungenügenden Verträglichkeit derartiger Verbindungen. Bei den bisher für die Kernspintomographie vorgeschlagenen oder geprüften paramagnetischen Substanzen ist der Abstand zwischen der wirksamen und der im Tierexperiment toxischen Dosis relativ eng und/oder sie weisen eine geringe Organspezifität und/oder Stabilität und/oder kontrastverstärkende Wirkung auf und/oder ihre Verträglichkeit ist unzureichend.

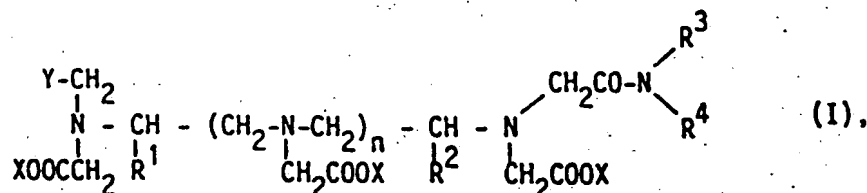
Es besteht daher für vielfältige Zwecke ein Bedarf an vor allem besser verträglichen, aber auch stabilen, gut löslichen und hinreichend selektiven Komplexverbindungen.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, diese Verbindungen und Mittel zur Verfügung zu stellen, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ein geeignetes Ausgangsmaterial zu schaffen. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß sich Verbindungen, die aus dem Anion eines komplexbildenden Amids und einem oder mehreren Zentralionen eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 38, 39, 42-44, 49, 57-83 und gegebenenfalls einem oder mehreren Kationen einer anorganischen und/oder organischen Base oder Aminosäure bestehen, überraschenderweise hervorragende zur Herstellung von NMR-, Röntgen- und Radio-Diagnostika eignen.

Die erfindungsmässigen Verbindungen werden durch die allgemeine Formel I beschrieben:

Physiologisch verträgliche Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

n die Ziffern 0, 1 oder 2,

R¹ und R² Wasserstoffatome, niedere Alkylgruppen, Phenylgruppen, Benzylgruppen oder, wenn n für die Ziffer 0 steht, auch gemeinsam eine Trimethylen- oder eine Tetramethylengruppe,

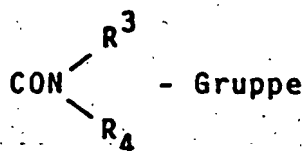
R³ ein gesättigter, ungesättigter, gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen, oder, wenn R⁴ ein Wasserstoffatom ist, eine Cycloalkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Di-C₁-C₆-alkylamino- oder durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkoxygruppen substituierte Aryl- oder Aralkylgruppe,

R⁴ ein Wasserstoffatom, ein gesättigter, ungesättigter, gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen,

oder

R³ und R⁴ gemeinsam eine gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₅-Hydroxyalkyl-, einen gegebenenfalls hydroxylierten oder C₁-C₆-alkoxylierten C₂-C₆-Acyl-, Hydroxy-, Carbamoyl-, Carbamoyl-substituierten C₁-C₆-Alkyl-, am Carbamoyl-Stickstoff durch einen oder zwei C₁-C₆-Alkylrest(e) - die auch einen gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenen Ring bilden können - substituierten Carbamoyl-, oder einen C₁-C₆-Acylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminorest substituierten 5- oder 6-Ring, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthält, X ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent,

Y eine COOX- oder



bedeuten, sowie deren Salze mit organischen und/oder anorganischen Basen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung von Wasserstoff werden als Komplexbildner und mit mindestens zwei der Substituenten X in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents als Metallkomplexe bezeichnet.

Das Element der oben genannten Ordnungszahl, welches das Zentralion des physiologisch verträglichen Komplexsalzes bildet, kann für den angestrebten Verwendungszweck des erfindungsgemäßen diagnostischen Mittels selbstverständlich auch radioaktiv sein.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt (siehe die Europäische Patentanmeldung Nr. 71564), so muß das Zentralion des Komplexsalzes paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen des Chrom(III)-, Mangan(II)-, Eisen(II)-, Cobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III), Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres sehr starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt das Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)- und Eisen(III)-ion.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel in der nuklearmedizinischen Diagnostik muß das Zentralion radioaktiv sein. Geeignet sind zum Beispiel Radioisotope der Elemente Kupfer, Kobalt, Gallium, Germanium, Yttrium, Strontium, Technetium, Indium, Ytterbium, Gadolinium, Samarium und Iridium.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der Röntgen-Diagnostik und -Therapie bestimmt, so muß sich das Zentralion von einem Element höherer Ordnungszahl ableiten, um eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen zu erzielen. Es wurde gefunden, daß zu diesem Zweck diagnostische Mittel, die ein physiologisch verträgliches Komplexsalz mit Zentralionen von Elementen der Ordnungszahlen zwischen 21-29, 42, 44, 57-83 enthalten, geeignet sind; dies sind beispielsweise das Lanthan(III)-ion und die oben genannten Ionen der Lanthanidenreihe.

Als Alkylsubstituenten R¹ und R² kommen Kohlenwasserstoffe mit 1 - 8, vorzugsweise 1 - 4 C-Atomen, wie z.B. Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-, sek.- oder tert.-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl- und Hexyl-Reste, in Betracht.

Als Alkylsubstituenten R³ und R⁴ kommen gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige oder cyclische Kohlenwasserstoffe mit bis zu 16 C-Atomen, vorzugsweise gesättigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 10 C-Atomen, insbesondere gesättigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 5 C-Atomen in Betracht. Beispielsweise seien genannt: Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Propenyl-.

Falls R⁴ für ein Wasserstoffatom steht, kann R³ auch eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere (bis zu drei) Di-C₁-bis C₆-alkylamino- oder durch eine oder mehrere (bis zu drei) C₁- bis C₆-Alkoxygruppen substituierte C₆-C₁₀-Aryl- oder C₁-C₁₀-Ar-C₁-C₆-alkylgruppe, beispielsweise Phenyl- oder Benzylgruppe bedeuten.

Der durch R³ und R⁴ unter Einschluss des Amid-Stickstoffs gebildete heterocyclische 5- oder 6-Ring kann gesättigt, ungesättigt und/oder substituiert sein und gegebenenfalls ein Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthalten.

Der Heterocyclus kann substituiert sein durch eine Hydroxy-, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, beispielsweise Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, eine C₁-C₆-Hydroxyalkylgruppe, beispielsweise Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, oder durch eine C₂-C₆-Acygruppe, zum Beispiel Acetyl-, Propionyl-, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁-C₆-Alkoxygruppe, beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, substituiert sein kann.

Als weiterer Substituent sei die Carbamoylgruppe genannt, die direkt oder durch eine C₁-C₆-Alkylengruppe, beispielsweise Methylen-, Ethylen-, Propylen getrennt am Heterocyclus gebunden ist und gegebenenfalls durch einen oder zwei C₁-C₆-Alkylrest(e), beispielsweise Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, die gegebenenfalls einen Ring wie zum Beispiel einen Pyrrolidin- oder Piperidin-Ring bilden, am Stickstoff substituiert ist. Der Carbamoyl-Stickstoff kann auch Bestandteil eines Morpholin-Ringes sein.

Als weiterer möglicher Substituent am Heterocyclus sei eine gegebenenfalls C₁-C₆-alkylierte oder C₁-C₆-acylierte primäre oder sekundäre Aminogruppe, wie beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Propionyl-Aminogruppe, genannt.

Wenn der Heterocyclus substituiert ist, beträgt die Gesamtzahl der Substituenten 1 bis 3.

Als geeignete Heterocyclen seien beispielhaft genannt:

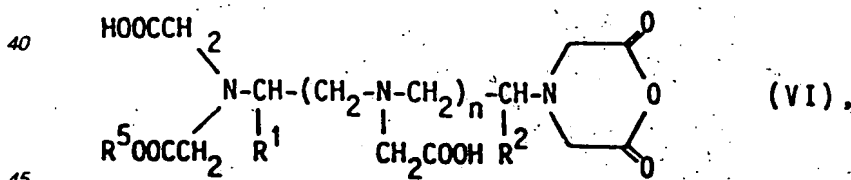
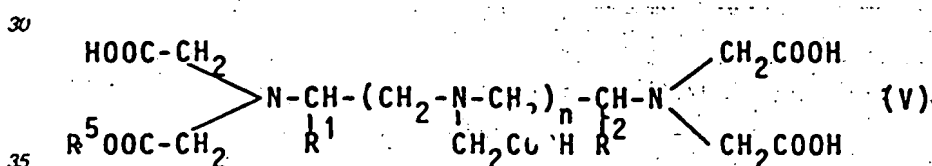
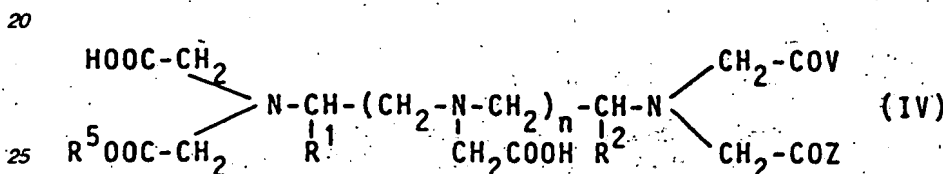
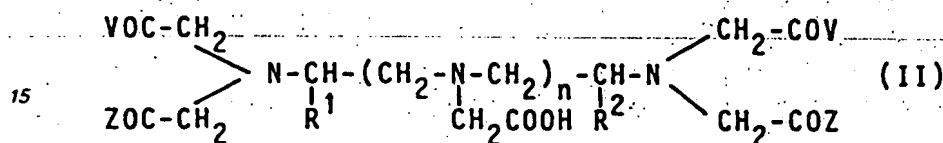
der Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Pyrazolidinyl-, Pyrrolinyl-, Pyrazolinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Imidazolidinyl-, Oxazolidinyl-, Thiazolidinyl-Ring.

Wenn nicht alle aziden Wasserstoffatome durch das Zentralion substituiert werden, können ein, mehrere oder alle verbleibenden Wasserstoffatom(e) durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren ersetzt sein. Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das

Kaliumion, das Calciumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins.

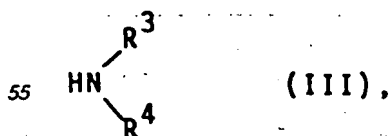
Die Einführung von Amidgruppen zur Herstellung der erfindungsgemässen Komplexbildner, d.h. von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung von Wasserstoff, erfolgt durch partielle Umwandlung von aktivierten Carboxylgruppen in Amidgruppen der entsprechend dem gewünschten Endprodukt jeweils geeigneten Tetra-, Penta- bzw. Hexacarbonsäuren. Für diesen Prozess kommen alle dem Fachmann bekannten Synthesemöglichkeiten in betracht.

Ein Beispiel hierfür ist die Umsetzung der Anhydride oder Ester der allgemeinen Formeln II, IV, V und VI



Worin

R¹, R² und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, V und Z gemeinsam ein Sauerstoffatom oder V eine Hydroxygruppe und Z die Gruppierung OR⁵ und R⁵ einen C₁-C₈-Alkylrest darstellen, mit Aminen der allgemeinen Formel III



worin

R³ und R⁴ die oben genannten Bedeutungen haben:

Als geeignete Amine seien beispielsweise genannt:

Dimethylamin, Diethylamin, Di-n-propylamin, Diisopropylamin, Di-n-butylamin, Diisobutylamin, Di-sek.butylamin, N-Methyl-n-propylamin, Dioctylamin, Dicyclohexylamin, N-Ethylcyclohexylamin, Diisopropenylamin, Benzylamin, Anilin, 4-Methoxyanilin, 4-Dimethylaminoanilin, 3,5-Dimethoxyanilin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin, N-Methyl-piperazin, N-Ethylpiperazin, N-(2-Hydroxyethyl)-piperazin, N-(Hydroxymethyl)-piperazin.

Piperazinoessigsäureisopropylamid, N-(Piperazinomethylcarbonyl)-morpholin, N-(Piperazinomethylcarbonyl)-pyrrolidin, 2-(2-Hydroxymethyl)-piperidin, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin, 2-Hydroxymethylpiperidin, 4-Hydroxymethylpiperidin, 2-Hydroxymethyl-pyrrolidin, 3-Hydroxy-piperidin, 4-Hydroxy-piperidin, 3-Hydroxy-pyrrolidin, 4-Piperidon, 3-Pyrrolin, Piperidin-3-carbonsäureamid, Piperidin-4-carbonsäureamid, Piperidin-3-carbonsäurediethylamid, Piperidin-4-carbonsäuredimethylamid, 2,6-Dimethylpiperidin, 2,6-Dimethylmorpholin, N-Acetyl-piperazin, N-(2-Hydroxy-propionyl)-piperazin, N-(3-Hydroxy-propionyl)-piperazin, N-(Methoxyacetyl)-piperazin, 4-(N-Acetyl-N-methylamino)-piperidin, Piperidin-4-carbonsäure-(3-oxapentamethylen)-amid, Piperidin-3-carbonsäure-(3-oxapentamethylen)-amid, N-(N',N'-Dimethyl-carbamoyl)-piperazin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Oxazolidin, Thiazolidin.

Die Verseifung gegebenenfalls noch vorhandener Esterguppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch alkalische Hydrolyse.

Die Herstellung der Säureanhydride der allgemeinen Formel II kann nach bekannten Verfahren erfolgen, z.B. nach der im US-Patent 3.660.388 bzw. in DE-OS 16.95.050 beschriebenen Verfahrensweise mit Acetanhydrid in Pyridin. In bestimmten Fällen ist es jedoch von besonderem Vorteil, die Wasserabspaltung mit Carbodiimiden in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, schonend vorzunehmen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Monoanhydride der allgemeinen Formel VI soll am Beispiel des Monoanhydrids des Diethylentriaminpentaessigsäure-ethylesters, ausgehend vom Monoethylester der DTPA (J. Pharm. Sci. 68, 1979, 194), beschrieben werden:

N³-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N⁶-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazoctandisäure

Eine Suspension von 21.1 g (50 mMol) N³,N⁶-Bis-(carboxymethyl)-N⁹-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure in 250 ml Essigsäureanhydrid läßt man nach Zugabe von 42.2 ml Pyridin drei Tage bei Raumtemperatur rühren. Dann caugt man den Niederschlag ab, wäscht ihn dreimal mit je 50 ml Essigsäureanhydrid und verrührt ihn anschließend mehrere Stunden mit absolutem Diethylether. Nach Absaugen, Waschen mit absolutem Diethylether und Trocknen im Vakuum bei 40°C erhält man 18.0 g (= 89 % der Theorie) eines weißen Pulvers vom Schmelzpunkt 195-196°C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 47.64 H 6.25 N 10.42 (Ber.)

C 47.54 H 6.30 N 10.22 (Gef.)

Die Umsetzung der Säureanhydride zu den erfindungsgemäßen Amidin wird in flüssiger Phase durchgeführt. Geeignete Reaktionsmedien sind beispielsweise Wasser, dipolare aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril, N-Methylpyrrolidon, Dimethylformamid, Dimethylacetamid und dergleichen oder Gemische derselben. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen ca. 0°C - 100°C, wobei Temperaturen von 20°C - 80°C bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 0.5 Stunden und 2 Tagen, vorzugsweise zwischen 1 Stunde und 36 Stunden.

Die Herstellung der Ester der allgemeinen Formel V erfolgt in bekannter Weise, z.B. nach den in R.A. Guilmette et al., J. Pharm. Sci. 68, 194 (1979) beschriebenen Verfahren.

Die Aminolyse der Ester erfolgt in flüssiger Phase, z.B. in einem geeigneten höhersiedenden Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid. Die Reaktionstemperaturen liegen bei etwa 20°C - 200°C, wobei Temperaturen von 100°C - 180°C bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 2 Stunden und 2 Tagen, wobei Reaktionszeiten zwischen 4 Stunden und 36 Stunden bevorzugt sind.

Darüber hinaus können alle dem Fachmann bekannten Methoden zur Umwandlung von Carboxylgruppen in Amidgruppen zur Synthese der erfindungsgemäßen Komplexbildner der allgemeinen Formel I herangezogen werden, so z.B. die Methode nach Krejcarek und Tucker, Biochem. Biophys. Res. Commun. 77, 581 (1977) über gemischte Anhydride.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms stellen Komplexbildner dar. Sie können isoliert und gereinigt werden oder ohne Isolierung in Metallkomplexe der allgemeinen Formel I mit mindestens zwei der Substituenten X in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents überführt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Metallkomplexe erfolgt in der Weise, wie sie in den Patentschriften EP 71564, EP 130934 und DE-OS 34.01.052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 38, 39, 42-44, 49, 57-83 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge der Komplexbildenden Säure der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene azide Wasserstoffatome von Säure-Gruppen durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (z.B. Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von z.B. Natrium, Kalium oder Lithium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie z.B. Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie z.B. Lysin, Arginin und Ornithin.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingedunstet werden. Häufig ist es von

Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie z.B. niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol etc.), niederen Ketonen (Aceton etc.), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan etc.) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

Enthalten die sauren Komplexverbindungen mehrere freie azide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

Dies kann beispielsweise geschehen, indem man die komplexbildende Säure in wässriger Suspension oder Lösung mit dem Oxid oder Salz des das Zentralion liefernden Elements und der Hälfte der zur Neutralisation benötigten Menge einer organischen Base umsetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert, es gewünschtenfalls aufreingt und dann zur vollständigen Neutralisation mit der benötigten Menge anorganischer Base versetzt. Die Reihenfolge der Basenzugabe kann auch umgekehrt werden.

Im Falle der Verwendung von Radioisotope enthaltenden Komplexverbindungen kann deren Herstellung nach den in "Radiotracers for Medical Applications", Volume I, CRC-Press, Boca Raton, Florida beschriebenen Methoden vorgenommen werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen diagnostischen Mittel erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wässrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie z.B. Tromethamin), geringe Zusätze von Komplexbildnern (wie z.B. Diethylentriaminpentaessigsäure) oder, falls erforderlich, Elektrolyte wie z.B. Natriumchlorid oder, falls erforderlich, Antioxidantien wie z.B. Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoffen (z.B. Methylcellulose, Lactose, Mannit) und/oder Tensiden (z.B. Lecithine, Tweens®, Myrj® und/oder Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. ätherischen Ölen) gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen diagnostischen Mittel auch ohne Isolierung der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexsalzes.

Die erfindungsgemäßen diagnostischen Mittel enthalten vorzugsweise $1 \mu\text{Mol} - 1 \text{ Mol/l}$ des Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von $0.001 - 5 \text{ mMol/kg}$ dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung

1.) für die NMR- und Röntgen-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 57-83;

2.) für die Radiodiagnostik und -Therapie in Form ihrer Komplexe mit den Radioisotopen der Elemente mit den Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 38, 39, 43, 49, 64, 70 und 77.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen können auch vorteilhaft als Shift-Reagenzien sowie zur Beeinflussung der magnetischen Eigenschaften von Atomkernen anderer Elemente wie z.B. ^{19}F und ^{31}P verwendet werden. Ferner zeigen sie hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten und die gut Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die gute Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen, d.h. NMR-Diagnostika müssen 100-1000fach besser wasserlöslich sein als für die in-vitro-NMR-Spektroskopie. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen nicht kovalent gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von $0.001 - 5 \text{ mMol/kg}$, vorzugsweise $0.005 - 0.5 \text{ mMol/kg}$, dosiert. Details der Anwendung werden z.B. in H.J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) diskutiert.

Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkten einsetzbar.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind aufgrund ihrer günstigen radioaktiven Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als Radiodiagnostika geeignet.

Details ihrer Anwendung und Dosierung werden z.B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind hervorragend als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, daß sich mit ihnen keine Anzeichen der von den jodhaltigen Kontrastmitteln bekannten anaphylaxieartigen Reaktionen in biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen erkennen lassen. Besonders wertvoll sind sie wegen der günstigen Absorptionseigenschaften in Bereichen höherer Röhrenspannungen für digitale Substraktionstechniken.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zu z.B. Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 0.1 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0.25 - 1 mMol/kg, dosiert.

Details der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln werden z.B. in Barke, Röntgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) und P. Thum, E. Bücheler "Einführung in die Röntgendiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New York (1977) diskutiert.

Insgesamt ist es somit gelungen, neue Komplexbildner, Metallkomplexe und Metallkomplexsalze zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen und therapeutischen Medizin erschließen. Vor allem die Entwicklung neuartiger bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik läßt diese Entwicklung wünschenswert erscheinen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

Beispiel 1

a)

N⁶-Carboxymethyl-N³-ethoxycarbonylmethyl-N⁹-3-oxapentamethylen-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

2.42 g (6 mMol) N³-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N⁶-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazaoctandisäure werden in 30 ml Dimethylformamid suspendiert. Dann gibt man bei -5°C 3.04 g (30 mMol) Triethylamin und 0.52 ml (6 mMol) Morpholin zu, läßt bei dieser Temperatur 2 h, darauf über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein und verrührt den Rückstand mehrere Stunden mit 100 ml Diisopropylether. Man saugt ab und erhält nach Umkristallisieren aus Ethanol 2.2 g (76 % der Theorie) eines weißen Pulvers vom Schmelzpunkt 130°C (unter Aufschäumen).

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 48.97 H 6.99 N 11.41 (Ber.)

c 48.78 H 7.15 N 11.55 (Gef.)

b) N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-3-oxapentamethylen-carbamoyl-methyl-3,6,9-triazaundecandisäure

0.74 g (1.5 mMol) der unter a) erhaltenen Verbindung werden in 12 ml Wasser und 3 ml (15 mMol) 5n-Natronlauge gelöst. Man läßt 2 h bei Raumtemperatur rühren, bringt durch Zugabe von Amberlite® IR 120 auf pH 7, engt das Filtrat auf 10 ml ein, säuert es durch Zugabe von 8 ml Amberlite® IR 120 an, saugt ab und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Man erhält 720 mg (100 % der Theorie) eines weißen hydratwasserhaltigen Pulvers vom Schmelzpunkt 122°C (unter Aufschäumen).

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 46.75 H 6.54 N 12.11 (Ber.)

C 46.52 H 6.80 N 12.02 (Gef.)

c) Natriumsalz des Gadolinium(III)-Komplexes der

N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-3-oxapentamethylen-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

720 mg (1.5 mMol) der unter b) erhaltenen Verbindung werden in 5 ml Wasser bei 50°C mit 371 mg (0.75 mMol) Gadolinium(III)-carbonat, Gd₂(CO₃)₃, solange erwärmt, bis die Kohlendioxidentwicklung beendet ist. Dann bringt man die Lösung durch Zugabe von 0.1n-Natronlauge auf pH 7.2 und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 50°C erhält man 980 mg eines hydratwasserhaltigen weißen Pulvers mit einem oberhalb 300°C liegenden Zersetzungspunkt.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 33.85 H 4.10 N 8.77 Gd 24.62 (Ber.)

C 33.71 H 4.41 N 8.50 Gd 24.30 (Gef.)

Beispiel 2

Gadolinium-III-Komplex der

N⁶-carboxymethyl-N³,N⁹-bis(3-oxapentamethylen-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

Man löst 7.15 g (20 mMol) 1,5-Bis-(2,6-Dioxomorpholino)-3-aza-pentan-3-essigsäure in einer Mischung aus 5.23 ml (60 mMol) Morpholin und 55 ml Wasser. Nach 16 h versetzt man mit 6.69 g (20 mMol) Gadolinium(III)-acetat, gelöst in 80 ml Wasser, rührt über Nacht und gibt die Reaktionslösung über eine Säule mit 200 ml Anionenaustauscher IRA 410. Man eluiert mit 1 l Wasser und gibt das Eluat auf 80 ml Kationenaustauscher IRC 50. Man eluiert mit Wasser (1.5 l), engt das Eluat im Vakuum auf 200 ml ein und rührt

die Lösung mit 10 ml Anionenaustauscher IRA 410 für 30 min, saugt ab und rührt das Filtrat weitere 30 min mit 10 ml Kationenaustauscher IRC 50, saugt ab und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird pulverisiert und im Vakuum bei 70°C getrocknet. Man erhält 8.90 g der Titelverbindung als weißes Pulver vom Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

5 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 38.53 H 5.00 Gd 22.93 N 10.21 (Ber.)

C 38.31 H 5.07 Gd 23.19 N 10.08 (Gef.)

b) Gadolinium-III-komplex der

10 N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(tetramethylen-carbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure durch Reaktion mit Pyrrolidin.

Eigenschaften: weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 40.42 H 5.24 Gd 24.05 N 10.71 (Ber.)

15 C 40.24 H 5.05 Gd 24.05 N 10.75 (Gef.)

c) Gadolinium-III-komplex der

N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(pentamethylen-carbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure durch Reaktion mit Pyrrolidin.

20 Eigenschaften: weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 42.28 H 5.62 Gd 23.06 N 10.27 (Ber.)

C 42.01 H 5.57 Gd 23.24 N 10.31 (Gef.)

25 d) Gadolinium-III-komplex der

N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis[N,N-3-(2-hydroxyethyl)-3-azapentamethylen-carbamoylmethyl]-3,6,9-triazaundecandisäure durch Reaktion mit N-(2-Hydroxyethyl)-piperazin.

Eigenschaften: weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

30 C 40.46 H 5.75 Gd 20.37 N 12.70 (Ber.)

C 40.53 H 5.91 Gd 20.18 N 12.55 (Gef.)

e) Gadolinium-III-Komplex der

35 N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis[N,N-(1-hydroxymethyl)-pentamethylen-carbamoylmethyl]-3,6,9-triazaundecandisäure durch Reaktion mit 2-Hydroxymethylpiperidin.

Eigenschaften: weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 42.09 H 5.71 Gd 21.20 N 9.44 (Ber.)

C 42.01 H 5.62 Gd 21.45 N 9.53 (Gef.)

40

Beispiel 3

Natriumsalz des Gadolinium-III-komplexes der

N³,N⁶-bis(carboxymethyl)-N⁹-(3-oxapentamethylen)-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

45 In einem 1 l-Autoklaven werden 42.1 g (0.1 Mol) N³,N⁶-bis(carboxymethyl)-N⁹-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure (hergestellt nach J. Pharm. Sci. 68 (1979), 194) mit 87.12 g (1 Mol) Morpholin 30 h auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man in 200 ml Methanol und engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 500 ml Wasser gelöst und mit 41.2 g (0.1 Mol) Gadolinium(III)-acetat (Wassergehalt 18.9 %) versetzt. Man läßt die Lösung 2 h bei Raumtemperatur rühren, entsalzt sie über Amberlite® IRA 410 und dann über Amberlite® IR 120 und bringt das Filtrat durch Zugabe von 2n-Natronlauge auf pH 7.2. Nach dem Gefriertrocknen erhält man 68.5 g (96.3 % der Theorie) des gewünschten Salzes als Tetrahydrat in Form eines weißen Pulvers vom Schmelzpunkt 275°C (unter Aufschäumen).

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 33.85 H 4.10 N 8.77 Gd 24.62 (Ber.)

55 C 33.93 H 4.25 N 8.91 Gd 24.48 (Gef.)

Beispiel 4

Mn(II)-Komplex vom

60 trans-1,2-Diamino-N,N'-bis(carboxymethyl)-N,N'-bis(3-oxapentamethylen-carbamoylmethyl)-cyclohexan

9.3 g (30 mMol) 4,4'-(trans-1,2-Cyclohexandiyl)-bis-(2,6-morpholindion), hergestellt nach DOS DE 3.324.236 werden in 50 ml Wasser suspendiert und mit 5.23 ml (60 mMol) Morpholin versetzt. Nach 16stündigem Rühren bei Raumtemperatur versetzt man die klare Reaktionslösung mit 3.45 g (30 mMol) Mangan(II)-carbonat, MnCO₃, unter Stickstoffbegasung. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird die Lösung gefriergetrocknet. Man erhält 18.4 g der Titelverbindung als hydrattwasserhaltiges braunes Pulver mit einem oberhalb 300°C

65

liegenden Zersetzungspunkt.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 49.16 H 6.38 N 10.42 Mn 10.22 (Ber.)

C 49.33 H 6.52 N 10.20 Mn 10.50 (Gef.)

BEISPIEL 5

Gadolinium-III-Komplex von

3,6,9-Tris-(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-N,N'-bis(2-carbamoylpentamethylen)-diamid

Zu einer Lösung von 8,09 g (60 mMol; 95%ig) Piperidin-3-carbonsäureamid in 80 ml Wasser gibt man unter Rühren 7,15 g (20 mMol) 1,5-Bis-(2,6-dioxomorpholino)-3-aza-pentan-3-essigsäure; rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur und versetzt dann mit 6,69 g (20 mMol) Gadolinium-III-acetat gelöst in 80 ml Wasser. Nach weiteren 24 Stunden gibt man die Reaktionslösung über eine Säule mit 20 ml Anionenaustauscher IRA 410; eluiert mit 1 Liter Wasser und gibt das Eluat auf 80 ml eines Kationenaustauschers IRC 50. Man engt das Eluat auf ca. 200 ml im Vakuum ein, rührt die Lösung mit 10 ml IRA 410, filtriert, rührt mit 10 ml IRC 50, filtriert und dampft die Lösung im Vakuum ein.

Man erhält 11,2 g der Titelverbindung als weißes Pulver, Schmelzpunkt oberhalb 300°, Wassergehalt: 3,45%.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 40,67 H 5,25 Gd 20,48 N 12,77

Gef.: C 40,74 H 5,44 Gd 20,33 N 12,78

BEISPIEL 6

Gadolinium-III-Komplex von

3,6,9-Tris-(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-N,N'-bis(3-carbamoylpentamethylen)-diamid

Setzt man an Stelle von Piperidin-3-carbonsäureamid des Beispiels 5 60 mMol Piperidin-4-carbonsäureamid ein, so erhält man 8,08 g des Gadoliniumkomplexes von 3,6,9-tris-(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-N,N'-bis-(3-carbamoylpentamethylen)-diamid. Schmelzpunkt oberhalb von 300°C; Wassergehalt: 3,60%.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 40,67 H 5,25 Gd 20,48 N 12,77

Gef.: C 40,62 H 5,80 Gd 20,39 N 12,59

Beispiel 7

N-Methylglucaminsalz des Gadolinium(III)-Komplexes der

N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-diethylcarbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

In einem 1 l-Autoklaven werden 42,1 g (0,1 Mol) N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure (hergestellt nach J. Pharm. Sci. 68 (1979), 194) mit 73,1 g (1 Mol) Diethylamin 30 h auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man 200 ml Methanol und engt im Vakuum zur Trockne ein. Man erhält 73,4 g des Tetraethylammoniumsalzes der N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-diethylcarbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure. Zur Lösung des Salzes in 500 ml Wasser gibt man 41,2 g (0,1 Mol) Gadolinium(III)-acetat (Wassergehalt 18,9 %) und läßt 2 h bei Raumtemperatur rühren. Dann entsalzt man die Lösung über Ionenaustauscher und bringt sie durch Zugabe von N-Methylglucamin auf pH 7,0. Nach dem Gefrier-trocknen erhält man 74,3 g des gewünschten Salzes als hydratwasserhaltiges weißes Pulver mit einem oberhalb 300°C liegenden Zersetzungspunkt.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 37,68 H 5,69 Gd 8,79 N 19,73 (Ber.)

C 37,44 H 5,80 Gd 8,71 N 19,91 (Gef.)

Beispiel 8

Gadolinium(III)-Komplex der

N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(dimethylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

In einem 1 l-Autoklaven werden 44,9 g (0,1 Mol) 6-Carboxymethyl-3,9-bis(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure, hergestellt nach J. Pharm. Sci. 68 (1979), 194, mit 100 ml Ethanol und 45 g (1 Mol) Dimethylamin 30 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man im Vakuum zur Trockne ein und löst den Rückstand in 200 ml Wasser. Man versetzt mit einer Lösung von 41,20 g Gadolinium(III)-acetat (0,1 Mol, Wassergehalt 18,87 %) und läßt 2 h bei Raumtemperatur rühren. Dann wird die Lösung über Ionenaustauscher entsalzt und gefriergetrocknet. Man erhält 58,0 g (94 % der Theorie) vom Gadolinium(III)-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(dimethylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure als Monohydrat mit einem oberhalb 305°C liegenden Zersetzungspunkt.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 35,93 H 5,03 N 11,64 Gd 26,13 (Ber.)

C 36,15 H 5,21 N 11,77 Gd 26,02 (Gef.)

Beispiel 9

Natriumsalz des Dysprosium-(III)-Komplexes der
N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-phenylcarbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

a) N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-phenylcarbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

In einem 1 l-Autoklaven werden 42.1 g (0.1 Mol) N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure mit 93.1 g (1 Mol) Anilin 30 h auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man den Inhalt in 800 ml Methanol und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 800 ml Wasser versetzt und das überschüssige Anilin mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Die wäßrige Phase wird nach Andestillieren über 100 ml Amberlite® IR 120 gegeben. Das saure Eluat wird eingengt und der Rückstand im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 35.1 g (75 % der Theorie) als weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 125°C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 51.27 H 6.03 N 11.96 (Ber.)

C 51.44 H 6.21 N 12.03 (Gef.)

b) 3.9 g (8.3 mMol) der unter a) erhaltenen Verbindung werden in 50 ml Wasser suspendiert und mit 2.82 g (8.3 mMol) Dysprosium-(III)-acetat versetzt. Man läßt 2 h bei 60°C rühren und entfernt nach Abkühlen auf Raumtemperatur die Acetationen über einen Austauscher. Man bringt die Lösung durch Zugabe von 0.1n-Natronlauge auf pH 7. Nach dem Einengen zur Trockne erhält man in qualitativer Ausbeute das gewünschte Komplexsalz als hydratwasserhaltiges gelbliches Pulver.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 36.96 H 3.72 N 8.62 Dy 25.00 (Ber.)

C 36.85 H 3.92 N 8.81 Dy 25.23 (Gef.)

Beispiel 10

Gadolinium-(III)-Komplex der
N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(N-methyl-N-n-propylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

Man löst 7.15 g (20 mMol) 1,5-Bis-(2,6-dioxomorpholino)-3-azapentan-3-essigsäure in einer Mischung aus 4.39 g (60 mMol) N-Methyl-n-propylamin und 60 ml Wasser. Nach 20 h versetzt man mit 6.69 g (20 mMol) Gadolinium-(III)-acetat, gelöst in 80 ml Wasser. Nach weiteren 16 h filtriert man die Lösung und läßt das Filtrat durch eine Säule mit 200 ml Anionenaustauscher IRA 110 laufen. Man eluiert mit 1 l Wasser und gibt das Eluat auf 80 ml Kationenaustauscher IRC 50. Das Eluat wird auf 150 ml im Vakuum eingengt und die Lösung 1 h mit 10 ml Anionenaustauscher IRA 410 gerührt und filtriert. Das Filtrat rührt man noch 1 h mit 10 ml Kationenaustauscher IRC 50, filtriert und dampft die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wird pulverisiert und bei 70°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 8.73 g der Titelverbindung als weißes Pulver vom Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 40.17 H 5.82 Gd 23.90 N 10.65 (Ber.)

C 39.98 H 5.99 Gd 24.20 N 10.66 (Gef.)

Wenn man nach der vorstehenden Vorschrift verfährt und N-Methyl-n-propylamin jeweils durch ein anderes Amin ersetzt, erhält man die folgenden Komplexverbindungen:

a) Gadolinium-III-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(diethyl-carbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure durch Reaktion mit Diethylamin.

Eigenschaften: weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 40.17 H 5.82 Gd 23.90 N 10.65 (Ber.)

C 40.06 H 6.03 Gd 24.30 N 10.51 (Gef.)

b) Gadolinium-III-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(dimethyl-carbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure durch Reaktion mit Dimethylamin.

Eigenschaften: weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 35.93 H 5.03 Gd 26.13 N 11.64 (Ber.)

C 35.69 H 4.97 Gd 26.25 N 11.51 (Gef.)

Beispiel 11

Mn-(II)-Komplex vom
trans-1,2-Diamino-N,N'-bis(carboxymethyl)-N,N'-bis(dimethylcarbamoylmethyl)-cyclohexan.

9.3 g (30 mMol) 4,4'-(trans-1,2-Cyclohexandiyl)-bis-2,6-morpholindion, hergestellt nach DOS DE 3.324.236, werden in 50 ml Wasser suspendiert und mit 4.5 g (100 mMol) Dimethylamin (wäßrige Lösung) versetzt. Man läßt 16 h bei Raumtemperatur rühren und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand des Dimethylammoniumsalzes wird in 100 ml Wasser gelöst und unter Stickstoffbegasung mit 3.45 g (30 mMol) Mangan-(II)-carbonat, MnCO₃, versetzt. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird die Lösung gefrierge-

trocknet. Man erhält 15,2 g der Titelverbindung als hydratwasserhaltiges braunes Pulver mit einem oberhalb 300°C liegenden Zersetzungspunkt.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

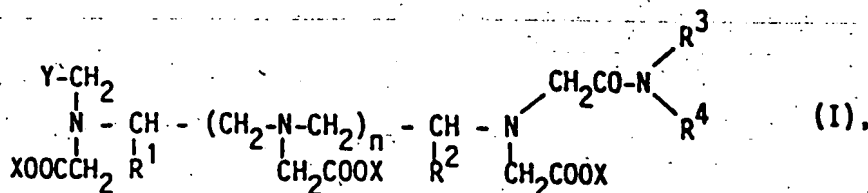
C 47.68 H 6.67 N 12.36 Mn 12.12 (Ber.)

C 47.80 H. 6.83 N. 12.39 Mn 12.31 (Gef.)

3

Patentansprüche

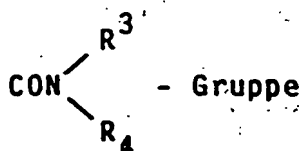
1. Physiologisch verträgliche Verbindungen der allgemeinen Formel I



warin

n die Ziffern 0, 1 oder 2.

R¹ und R² Wasserstoffatom, niedere Alkylgruppen, Phenylgruppen, Benzylgruppen oder, wenn n für die Ziffer 0 steht, auch gemeinsam eine Trimethylen- oder eine Tetramethylengruppe, R³ ein gesättigter, ungesättigter, gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen, oder, wenn R⁴ ein Wasserstoffatom ist, eine Cycloalkyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Di-C₁-C₆-alkylamino- oder durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkoxygruppen substituierte Aryl- oder Aralkylgruppe, R⁴ ein Wasserstoffatom, ein gesättigter, ungesättigter, gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen, oder R³ und R⁴ gemeinsam eine gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₅-Hydroxyalkyl-, einen gegebenenfalls hydroxylierten oder C₁-C₆-alkoxylierten C₂-C₆-Acyl-, Hydroxy-, Carbamoyl-, Carbamoyl-substituierten C₁-C₆-Alkyl-, am Carbamoyl-Stickstoff durch einen oder zwei C₁-C₆-Alkylrest(e) - die auch gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenen Ring bilden können - substituierten Carbamoyl-, oder einen C₁-C₆-Acylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminorest substituierten 5- oder 6-Ring, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthält, X ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent, Y eine COOX- oder



bedeuten.

sowie deren Salze mit organischen und/oder anorganischen Basen.

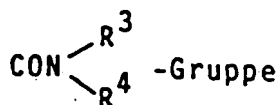
2. Physiologisch verträgliche Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X Wasserstoffatome darstellt.

3. Physiologisch verträglich Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei der Substituenten X Metallionenäquivalente mindestens eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 oder 57-83 sind.

4. Physiologisch verträglich Verbindungen gemäß Anspruch 1; dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei der Substituenten X Metallionenäquivalente eines Radionuklids mindestens eines Elements der Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 38, 39, 43, 49, 62, 64, 70 oder 77 sind.

5. Physiologisch verträglich Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Y für eine COOX-Gruppe steht.

6. Physiologisch verträgliche Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Y für eine



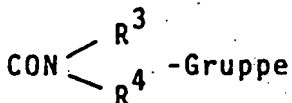
steht.

7. Diagnostische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach Anspruch 1 bis 6, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

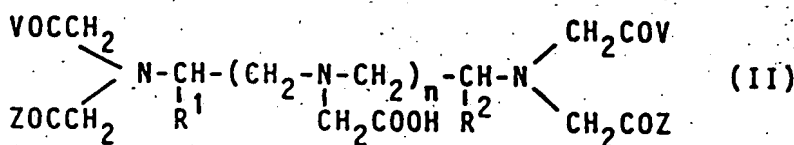
8. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 3, 5 und 6 für die Herstellung von Mitteln für die NMR- oder Röntgen-Diagnostik.

9. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 4 bis 6 für die Herstellung von Mitteln für die Radio-Diagnostik und -Therapie.

10. Verfahren zur Herstellung physiologisch verträglicher Komplexverbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in an sich bekannter Weise
a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Y eine

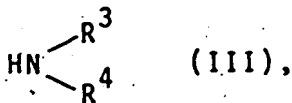


bedeutet,
eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

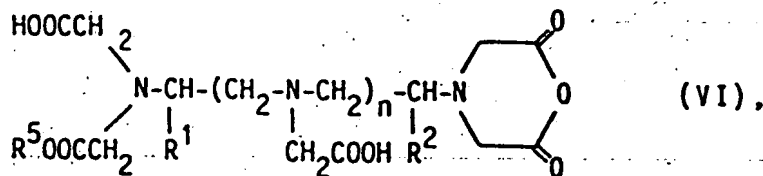
R¹, R² und n die oben genannte Bedeutung haben und V und Z gemeinsam ein Sauerstoffatom oder V eine Hydroxygruppe und Z die Gruppen -OR³ darstellen,
mit einem Amin der allgemeinen Formel III



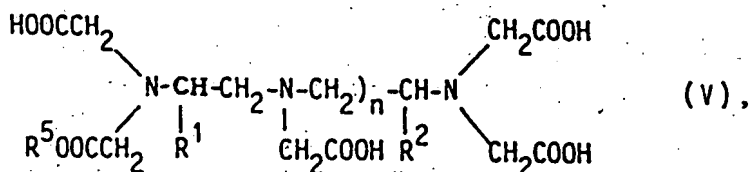
worin

R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben, umgesetzt,
oder b)

zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Y eine COOH-Gruppe bedeutet,
eine Verbindungen der allgemeinen Formel VI



oder V.



worin

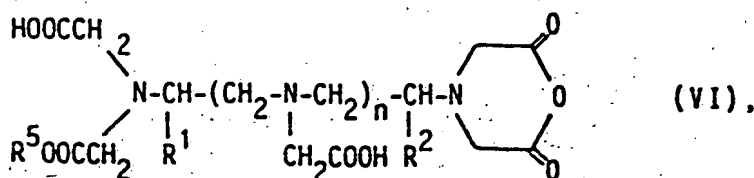
R⁵ einen C₁-C₆-Alkylrest darstellt und R¹, R² und n die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, mit einem Amin der allgemeinen Formel III



umsetzt und gegebenenfalls noch vorhandene Estergruppen verseift, die so erhaltenen Säuren der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 38, 39, 42-44, 49, 57-83 umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene azide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

11. Verfahren zur Herstellung der diagnostischen Mittel gemäß Anspruch 7 dadurch gekennzeichnet, daß man die in Wasser oder physiologischer Salzlösung gelöste oder suspendierte Komplexverbindung, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel VI



worin

n die Ziffern 0 oder 1,

R¹ und R² Wasserstoffatom, niedere Alkylgruppen, Phenylgruppen, Benzylgruppen oder, wenn n für die Ziffer 0 steht, auch gemeinsam eine Trimethylen- oder eine Tetramethylen-Gruppe, und R⁵ einen C₁-C₆-Alkylrest bedeuten.

13. N³-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N⁶-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure.

14. N-Methylglucaminsalz des Gadolinium(III)-Komplexes der N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-diethylcarbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure.

Gadolinium(III)-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(dimethylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure.

Natriumsalz des Dysprosium(III)-Komplexes der N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-phenylcarbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure.

Gadolinium(III)-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(diethylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure.

Gadolinium(III)-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(dimethylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure.

Mangan(II)-Komplex vom trans-1,2-Diamino-N,N'-bis(carboxymethyl)-N,N'-bis(dimethylcarbamoylmethyl)-cyclohexan.

15. N⁶-Carboxymethyl-N³-ethoxycarbonylmethyl-N⁹-3-oxapentamethylen-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-3-oxapentamethylen-carbamoyl-3,6,9-triazaundecandisäure

Natriumsalz des Gadolinium(III)-Komplexes der N³,N⁶-Bis(carboxymethyl)-N⁹-3-oxapentamethylen-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

Gadolinium(III)-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis-(3-oxapentamethylen-carbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

Gadolinium(III)-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis-(tetramethylen-carbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

Gadolinium(III)-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis-(pentamethylen-carbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

Gadolinium(III)-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis-[N,N-3-(2-hydroxyethyl)-3-azapentamethylen-carbamoylmethyl]-3,6,9-triazaundecandisäure

Gadolinium(III)-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis-[N,N-(1-hydroxymethyl)-pentamethylen-carbamoylmethyl]-3,6,9-triazaundecandisäure

Natriumsalz des Gadolinium(III)-Komplexes der N³,N⁶-bis(carboxymethyl)-N⁹-(3-oxapentamethylen)-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

Mn(II)-Komplex vom trans-1,2-Diamino-N,N'-bis(carboxymethyl)-N,N'-bis-(3-oxapentamethylen-carba-

moylmethyl)-cyclohexan

Gadolinium-III-Komplex von
moylpentamethylen)-diamidGadolinium-III-Komplex von
moylpentamethylen)-diamid

3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-N,N'-bis-(2-carba-

3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-N,N'-bis-(3-carba-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65